

Efecto del poscondicionamiento isquémico sobre las arritmias de reperfusión en un modelo de hipertrofia miocárdica

EMILIANO RAÚL DIEZ¹, NATALIA JORGELINA PRADO², AMIRA ZULMA PONCE ZUMINO³,
DR. ROBERTO MIGUEL MIATELLO⁴

RESUMEN

Introducción: el poscondicionamiento isquémico (PCI) es una estrategia protectora contra la injuria por reperfusión con propiedades antiarrítmicas. La hipertrofia cardíaca secundaria a la hipertensión arterial aumenta el riesgo de sufrir arritmias y, además, reduce la respuesta a algunos tratamientos.

Objetivo: determinar si el efecto antiarrítmico del PCI se mantiene en corazones hipertróficos.

Método: los corazones aislados de ratas Wistar Kyoto (WKY) y de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) de la misma edad, fueron perfundidos según la técnica de Langendorff y sometidos a 15 min de isquemia regional. Al momento de la reperfusión se dividieron en: a) WKY, b) WKY-PCI, c) SHR, d) SHR-PCI (n=13 por grupo). El PCI consistió en tres ciclos de 30 s de reperfusión y 30 s de isquemia, al inicio de la reperfusión. Se clasificaron las arritmias ventriculares observadas en el ECG. Se estimó la hipertrofia por el peso cardíaco relativo.

Resultados: la hipertensión arterial en las ratas SHR provocó hipertrofia miocárdica. Todos los corazones sufrieron una alta incidencia de fibrilación ventricular al inicio de la reperfusión (SHR 92,3% y WKY 77%, ns). El PCI restituyó el ritmo sinusal en los corazones de las ratas normotensas (WKY-PCI 61,5% vs WKY 23,1%, $p=0,0236$ por test de χ^2) y en los de las SHR (SHR-PCI 69,2% vs SHR 15,4%, $p=0,0016$ test de χ^2).

Conclusión: el PCI fue capaz de restituir el ritmo sinusal en la mayoría de los corazones que presentaron arritmias ventriculares de reperfusión y el efecto antiarrítmico se mantuvo en corazones hipertróficos provenientes de ratas SHR.

PALABRAS CLAVE: ARRITMIAS CARDÍACAS
DAÑOS POR REPERFUSIÓN
MIOCÁRDICA
POSTCONDICIONAMIENTO
ISQUÉMICO
RATAS CONSANGUÍNEAS SHR

SUMMARY

Introduction: ischemic postconditioning (IPC) is a protective strategy against reperfusion injury with antiarrhythmic properties. Cardiac hypertrophy secondary to hypertension increases the risk of arrhythmias and also reduces the response to some treatments.

Objective: to determine whether the antiarrhythmic effect of IPC was maintained in hypertrophic hearts.

Methods: isolated rat hearts from Wistar Kyoto rats (WKY) and spontaneously hypertensive rats (SHR) of the same age, were perfused according to Langendorff technique and subjected to 15 min regional ischemia. At the moment of reperfusion, hearts were divided into: a) WKY, b) WKY-IPC, c) SHR, d) SHR-IPC (each group, n= 13). The IPC consisted of 3 cycles of 30 s of reperfusion and 30 s of ischemia at the onset of reperfusion. Ventricular arrhythmias were diagnosed using ECG records. Hypertrophy was estimated by relative heart weight.

Results: hypertension in SHR induce myocardial hypertrophy. All hearts underwent a high incidence of ventricular fibrillation (SHR 92,3% and WKY 77%, ns). IPC restored sinus rhythm in the hearts of normotensive rats (WKY-PCI 61,5% versus WKY 23,1%, $p = 0,0236$ by χ^2 test) and in those from SHR (SHR-PCI 69% versus SHR 15,4%, $p = 0,0016$ χ^2 test).

Conclusion: IPC is able to restore sinus rhythm from most of the hearts that developed reperfusion ventricular arrhythmias and the antiarrhythmic effect remains in hypertrophic hearts from SHR rats.

KEYWORDS: ARRHYTHMIAS, CARDIAC
MYOCARDIAL REPERFUSION
INJURY
ISCHEMIC POSTCONDITIONING
RATS, INBREAD SHR

1. Médico. Auxiliar Docente de Fisiología Normal. Facultad de Ciencias Médicas. UNCuyo

2. Estudiante. Becaria Promoción a la Investigación. UNCuyo.

3. Médica. Profesora Consulta. UNCuyo.

4. Profesor Adjunto de Fisiopatología Patológica. Facultad de Ciencias Médicas. UNCuyo.

Correspondencia: Emiliano R. Diez. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo. Av. del Libertador 80, Parque General San Martín. Mendoza, Argentina.

La fuente de apoyo en forma de subvenciones: Subsídios de la UNCuyo, 06/J326 y 06/J320

Recibido marzo 30, 2011; aceptado junio 14, 2011.

INTRODUCCIÓN

Las taquiarritmias ventriculares que ocurren durante la reperfusión del miocardio isquémico son un marcador de mal pronóstico. Si bien la cardioversión eléctrica es efectiva para restituir el ritmo sinusal, la mortalidad a 30 y 90 días está sustancialmente elevada en aquellos pacientes que recibieron este tratamiento ^(1,2). Se cree que este peor pronóstico podría interpretarse como la expresión de la injuria por isquemia/reperfusión, ya que la incidencia de arritmias se asocia con el daño microvascular y con infartos de mayor tamaño ⁽³⁾. Dado que la cardioversión no protege contra los efectos producidos por la isquemia/reperfusión, es necesario desarrollar tratamientos antiarrítmicos que además sean protectores contra otros componentes de esta injuria.

El poscondicionamiento isquémico (PCI) es una maniobra cardioprotectora con propiedades antiarrítmicas ⁽⁴⁻⁷⁾. El mismo consiste en aplicar breves episodios de isquemia intermitente al inicio de la reperfusión. Esta maniobra fue descrita en 2003 por Zao y colaboradores, quienes demostraron que reduce el tamaño del infarto y la disfunción endotelial en corazones in situ de perros ⁽⁴⁾. Esto fue rápidamente confirmado como cardioprotector en el ámbito clínico ⁽⁵⁾. Recientemente se ha demostrado que protege contra las arritmias de reperfusión en ratas y que este efecto se mantiene en corazones de ratas senescentes ^(6,7).

La hipertrofia cardíaca secundaria a hipertensión arterial aumenta el riesgo de sufrir arritmias y reduce la respuesta a algunos tratamientos. Las modificaciones miocárdicas estructurales y funcionales que ocurren debido a la hipertensión arterial predisponen a la ocurrencia de arritmias ventriculares severas ⁽⁸⁾. Algunas estrategias cardioprotectoras, como la administración de enalapril o el mismo PCI son menos efectivas en corazones hipertróficos ^(9,12).

Por lo antes expuesto decidimos evaluar si el efecto antiarrítmico del PCI se mantiene en corazones hipertróficos provenientes de ratas espontáneamente hipertensas.

MATERIAL Y MÉTODO

MODELO EXPERIMENTAL

Los experimentos se realizaron en corazones aislados de ratas de acuerdo a los procedimientos dispuestos por el CICUAL de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Na-

cional de Cuyo, que constata que los estudios se ajusten a la Guía de Cuidado y Uso de Animales (National Academy Press, Washington DC, 1996). Se utilizaron 58 ratas machos de 3 meses de edad, 28 de la cepa Wistar Kyoto (WKY) con un peso de 300 g a 380 g y 30 espontáneamente hipertensas (SHR) de 280 g a 340 g. En un estudio piloto realizado para determinar la presión de perfusión necesaria para equiparar el caudal por gramo de tejido en los corazones de las SHR se usaron dos ratas de cada cepa. A todos los animales se les determinó la presión arterial sistólica por el método pletismográfico en la cola, el día previo al sacrificio. Las ratas fueron sacrificadas por dislocación cervical luego de ser sedadas con ketamina 60 mg/kg y acepromacina 0,1 mg/kg por vía intraperitoneal. Los corazones fueron extraídos rápidamente y colocados en solución de Krebs-Henseleit con heparina a 4°C. Desde la disección del tejido extracardiaco hasta ser conectados al sistema de perfusión transcurrieron menos de 3 minutos. Se perfundió a presión constante de 80 cm H₂O o 130 cm H₂O en el caso de las SHR, con una solución de Krebs-Henseleit modificada que contenía (en mM): 121 NaCl, 25 NaHCO₃, 1,2 Na₂HPO₄, 5 KCl, 2,5 CaCl₂, 1,2 MgSO₄, 11 glucosa, que al ser burbujeada con 5% CO₂ en O₂, tenía un pH de 7,4 ± 0,1 a 36,5 ± 0,5 °C.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Luego de 20 minutos de estabilización del preparado se obtuvieron los registros de control durante 10 minutos. A continuación los corazones fueron sometidos a 15 min de isquemia regional por ligadura de la arteria coronaria descendente anterior realizada con un hilo de seda 6-0 cuyos extremos fueron introducidos en un tubo de polietileno, para poder ocluir el flujo en forma intermitente. Al finalizar los 15 minutos de isquemia se restableció la circulación coronaria durante otros 15 minutos. Las variaciones de caudal coronario se utilizaron para evaluar la eficiencia de la ligadura (descenso mayor a 25%) y de la reperfusión. Los preparados se dividieron al azar en dos grupos para cada cepa: WKY (n=13), WKY-PCI (n=13), SHR (n=15) y SHR-PCI (n=13). El PCI consistió en tres ciclos de 30 s de reperfusión y 30 s de isquemia regional practicados inmediatamente después de los 15 min de isquemia. Al final del período de reperfusión se volvió a ocluir la arteria y se perfundió azul de Evans a fin de de-

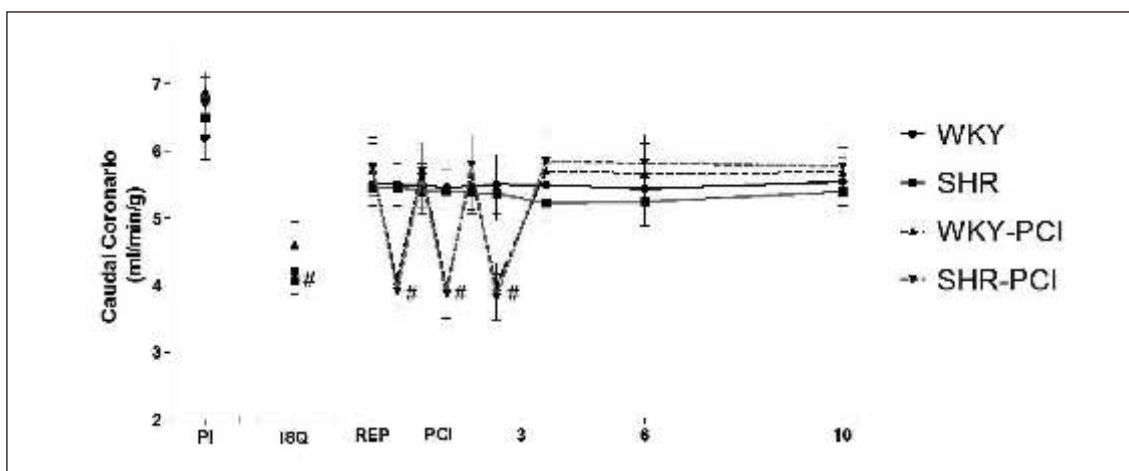


FIGURA 1. Caudal coronario por gramo de tejido miocárdico en diferentes períodos del protocolo experimental. PI corresponde al último minuto antes de realizar la isquemia, ISQ es el caudal del último minuto previo a la reperusión y REP indica el inicio de la reperusión, incluye los caudales de la maniobra de PCI. Los números corresponden a los minutos en que se realizaron mediciones de caudal durante la reperusión. # $p < 0,05$ vs PI para cada grupo.

limitar el área sometida a isquemia. El grado de hipertrofia miocárdica se evaluó en base al peso cardíaco relativo (PCR en mg/g) obtenido dividiendo el peso del corazón en miligramos por el peso de la rata en gramos. Para determinar el área isquémica se cortaron los ventrículos en rodajas de 2 mm desde el ápex a la base, las cuales fueron fotografiadas y evaluadas por planimetría utilizando el programa ImageJ.

Se excluyeron los corazones con áreas menores a 40% de la masa ventricular, ya que este nivel de isquemia es el mínimo requerido para garantizar homogeneidad y reproducibilidad en la incidencia de arritmias de reperusión ⁽¹³⁾.

ANÁLISIS DE LAS ARRITMIAS

Se registró el electrograma de superficie en corazones latiendo espontáneamente por medio de electrodos extracelulares ubicados uno en la aurícula derecha y el otro en la punta del corazón, conectados a un electrocardiógrafo Hewlett-Packard 1500A. La señal analógica fue digitalizada y almacenada para un análisis posterior usando una placa conversora NI PCI-6221 (National Instruments) y el programa LabView Express 2.5. Se clasificaron las arritmias ventriculares de acuerdo a la convención de Lambeth ⁽¹⁴⁾. Se evaluaron la incidencia y las duraciones de la taquicardia ventricular (TV) y de la fibrilación ventricular (FV). El análisis de la severidad de las arritmias se realizó por medio de un escala de severidad modificada de Curtis y Walker que

evalúa el ritmo más severo encontrado minuto a minuto, usando 5 puntos: 0-Ritmo sinusal; 1-Latidos ventriculares prematuros o bigeminia; 2-Salvas, 3-TV no sostenida (<30 s); 4-TV sostenida (>30 s) o FV ⁽¹⁵⁾.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados fueron expresados como media \pm error estándar de la media o como mediana y rango intercuartílico, según se distribuyeran normalmente o no. Se utilizó ANOVA a una vía con postest de Bonferroni o test de Kruskal-Wallis con postest de Dunn. La comparación de frecuencias se realizó mediante el test ². Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La presión arterial sistólica en la cepa WKY fue de $128 \pm 5,9$ mmHg, con un PCR de $4,2 \pm 0,5$ mg/g. En los animales de la cepa SHR la presión fue de $170 \pm 3,7$ mmHg y el PCR de $5,9 \pm 0,7$ mg/g, ambos significativamente diferentes ($p < 0,001$) con respecto a la cepa WKY, sin que se evidenciaron diferencias entre los que fueron poscondicionados y los que no.

Los caudales coronarios corregidos por gramo de tejido miocárdico se grafican en la figura 1, donde se aprecia que se mantuvieron en niveles similares en los diferentes grupos y al realizarse la oclusión disminuyeron, por lo menos 25% en todos los casos. La reperusión se asoció con una recuperación parcial del caudal. Durante la maniobra de PCI se constató el cambio intermitente del caudal.

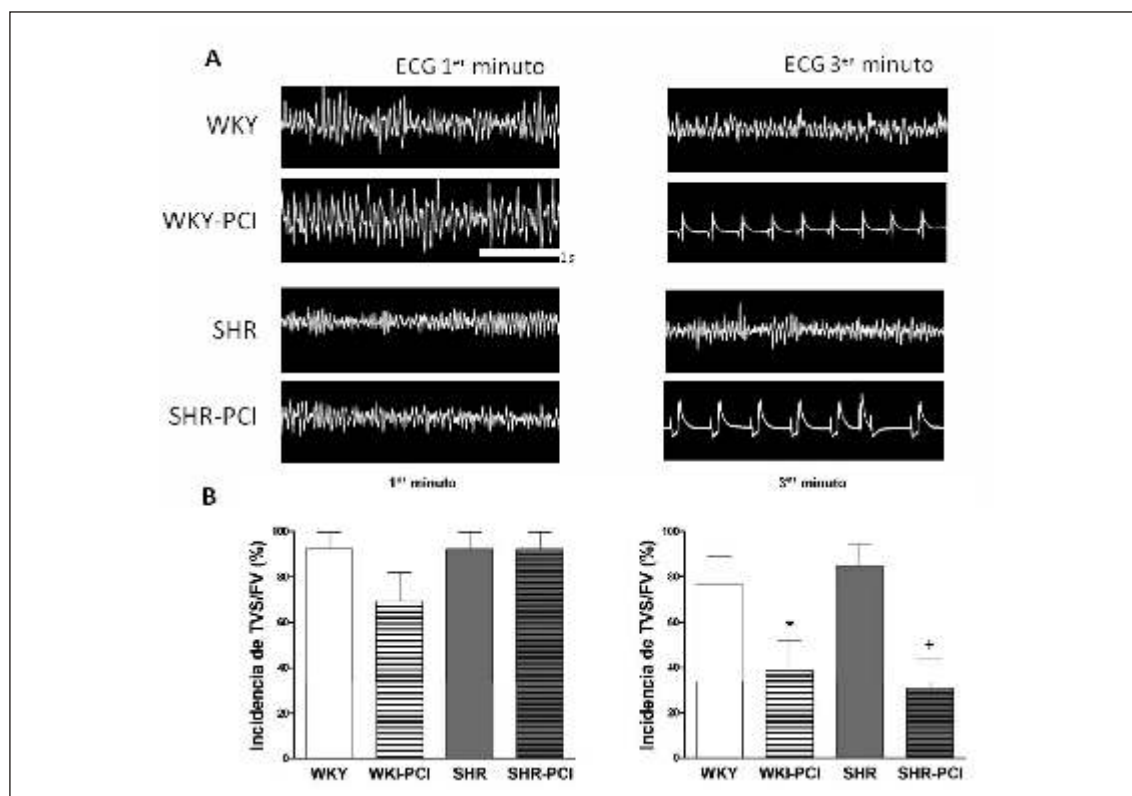


FIGURA 2. En el panel A se muestran registros representativos de los electrogramas de superficie obtenidos al final del primer y del tercer minuto de la reperusión. El panel B corresponde a la cuantificación de los casos de taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular, o ambas, durante la reperusión expresadas como porcentaje más error estándar.

* $p < 0,05$ vs WKY y $p < 0,05$ vs SHR.

Se eliminaron del análisis final dos corazones pertenecientes al grupo SHR porque la oclusión no alcanzó a generar un 40% de área isquémica.

Como se aprecia en la figura 2A, en todos los grupos se observaron taquiarritmias sostenidas o FV durante el primer minuto de reperusión, mientras que los grupos sometidos a PCI recuperaron el ritmo sinusal al finalizar el ciclo. Los trazados electrocardiográficos del primer minuto corresponden a FV, mientras que en los del tercer minuto los grupos PCI muestran un predominio del ritmo sinusal.

El panel 2B grafica la cuantificación de los casos de TV sostenida o FV, o ambas, donde se aprecia que todos los grupos desarrollaron severas arritmias de reperusión en el primer minuto. Al tercer minuto, en los corazones sometidos a isquemia/reperusión, todavía predominaba la presencia de severas arritmias, las que se mantuvieron durante toda la reperusión. La maniobra de PCI provocó que la mayoría de los corazones, tanto de las WKY

como los de las SHR retomaran el ritmo sinusal, sin embargo, persistieron algunos episodios de arritmias transitorios, sobre todo en las SHR, como puede apreciarse en el trazado electrocardiográfico de la figura 2A.

El efecto de restitución del ritmo sinusal fue respaldado por la reducción de la puntuación de la escala de severidad luego de la maniobra de PCI, y además indica que el efecto no fue transitorio, ya que en los corazones no poscondicionados se mantuvo un alto nivel de severidad (figura 3).

Como se puede apreciar en la tabla 1, el mayor efecto antiarrítmico se produjo principalmente en base a una reducción de la duración de la fibrilación ventricular, ya que la duración de la taquicardia no presentó diferencias significativas.

Al analizar la frecuencia cardíaca, en la tabla 2 se muestra que no se evidenciaron cambios durante la preischemia ni durante la isquemia para los diferentes grupos en estudio. En la reperusión se apreció una marcada bradicardia transitoria en los corazones a los

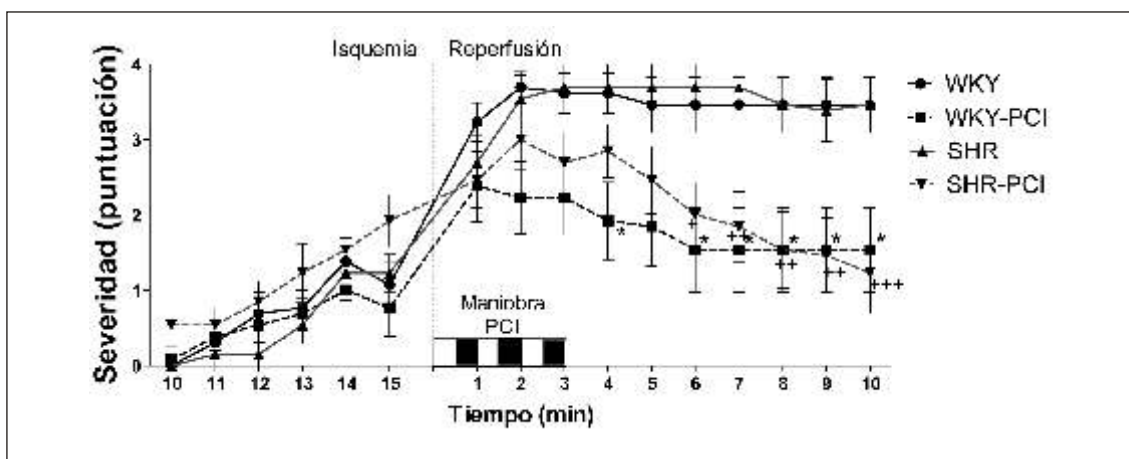


FIGURA 3. Puntuación en la escala de severidad de las arritmias minuto a minuto para cada grupo desde el décimo minuto de la isquemia hasta el décimo de la reperusión.

* $p < 0,05$ vs WKY y + $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$ vs SHR.

TABLA 1. DURACIÓN DE LAS ARRITMIAS VENTRICULARES SOSTENIDAS DURANTE DIEZ MINUTOS DE REPERFUSIÓN

	<i>Taquicardia ventricular</i>		<i>Fibrilación ventricular</i>	
	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>
WKY	33 (6-55)	33,9 ± 26,1	498 (79-579)	373,6 ± 223,6
WKY-PCI	24 (15-48)	31,3 ± 17,2	15 (0-194) **	90,7 ± 120,1
SHR	36 (5-68)	38,5 ± 29,6	435 (279-584)	405,4 ± 204,8
SHR-PCI	43 (5-62)	37,0 ± 28,2	55 (24-182) +	102,5 ± 110,2

Todos los valores se expresan en segundos. Los datos entre paréntesis corresponden al rango intercuartílico y la dispersión respecto de la media, se expresa mediante el desvío estándar.

** $p < 0,01$ vs WKY y + $p < 0,05$ vs SHR, por Kruskal-Wallis con posttest de Dunn.

que se les aplicó la maniobra de PCI, sin embargo solo se pudo comparar contra el control el primer minuto de la reperusión, ya que el resto del tiempo las taquiarritmias impidieron tomar la frecuencia cardíaca en los grupos no poscondicionados.

DISCUSIÓN

En este trabajo se demostró que el PCI, mediante tres ciclos de 30 s de reperusión/30 s de isquemia regional, fue capaz de restituir a ritmo sinusal la mayoría de los corazones que presentaron arritmias ventriculares de reperusión y que el efecto antiarrítmico también se manifestó en corazones hipertroficados provenientes de ratas SHR.

El PCI logró revertir las severas arritmias de reperusión, pero no prevenirlas, como se aprecia en la figura 3. La taquicardia y la FV se desencadenaron precozmente en todos los corazones, incluso antes del primer episodio

de isquemia de la maniobra de PCI, pero sólo persistieron en los corazones no poscondicionados (figura 2A). Es probable que la precocidad de la aparición de la FV haya influido en la falta de reducción de la incidencia (figura 2B). En apoyo a esto último, otros autores han demostrado que si se produce la primera isquemia en forma temprana se puede disminuir la incidencia de FV y de arritmias sostenidas, pero no de otras formas menos severas de arritmias ^(6,16). El efecto protector se mantuvo luego de finalizada la maniobra de PCI, persistiendo solo algunos episodios arrítmicos autolimitados, lo que también se refleja en la tabla 1. Estos resultados nos orientan a pensar que el PCI otorgaría un efecto antifibrilatorio al impedir el mantenimiento de circuitos de reentrada, pero que no interferiría con la actividad gatillada propuesta para el desencadenamiento de las arritmias ⁽¹⁷⁾. En efecto, se ha publicado que el PCI es capaz de revertir la FV si el episodio isquémico se ini-

TABLA 2. FRECUENCIA CARDÍACA EN LOS DIFERENTES PERÍODOS DEL PROTOCOLO EXPERIMENTAL

	<i>PI</i>	<i>ISQ</i>	<i>PCI</i>	<i>REP final</i>
WKY	280 ± 16	249 ± 11	262 ± 10	-
WKY-PCI	269 ± 12	239 ± 10	182 ± 10 *	211 ± 13
SHR	266 ± 17	228 ± 16	256 ± 18	-
SHR-PCI	261 ± 16	221 ± 18	171 ± 11 +	240 ± 17

Los valores corresponden a media ± SEM, expresados en latidos/minuto. Los espacios se dejaron sin completar si el grupo no contaba con más de tres experimentos en ritmo sinusal.

* p<0,01 vs WKY y + p<0,05 vs SHR por ANOVA I.

cia luego del primer minuto de reperusión y aún es efectivo si es instaurado hasta 15 minutos de iniciada la misma ^(18,19).

Nuestros resultados respaldarían el efecto cardioprotector del PCI encontrado a nivel clínico y alentarían a esperar buenos resultados en la protección contra las arritmias de reperusión. Si bien no se pueden trasladar los hallazgos obtenidos en modelos animales in vitro al escenario clínico, la primera descripción del efecto antiarrítmico del PCI se realizó en un paciente. Durante un procedimiento de angioplastia en un infarto agudo de miocardio se observó que breves reoclusiones con el balón permitieron revertir un episodio de ritmo idioventricular acelerado, causante de descompensación hemodinámica ⁽²⁰⁾. Esto motivó que utilizáramos un modelo de isquemia regional para simular un síndrome coronario agudo y que usáramos un protocolo de poscondicionamiento con isquemia regional a fin de reproducir las condiciones de PCI con angioplastia, como se aprecia en los cambios del caudal coronario (figura 1). Las taquiarritmias ventriculares sostenidas ocurren en aproximadamente 6% de los pacientes reperfundidos, siendo más frecuentes en aquellos que presentan áreas isquémicas de mayor tamaño ^(1,2). Por ello, establecimos como criterio de inclusión aquellos corazones con áreas isquémicas mayores al 40%, lo cual nos permitiría anticipar el efecto del PCI en pacientes con mayores probabilidades de sufrir arritmias. Asimismo, sugiere que los corazones hipertrofiados también se beneficiarían de una intervención cardioprotectora con propiedades antiarrítmicas.

A pesar de que este estudio no fue diseñado para analizar los mecanismos antiarrítmicos del PCI, como se aprecia en la tabla 1, nos

llamó la atención la marcada bradicardia transitoria durante la maniobra. La misma podría explicarse, según Lathrop y Spooner, por la participación de redes neurales intracardíacas capaces de regular la frecuencia en un modelo desconectado del resto del sistema autónomo ⁽²¹⁾. La generación de reflejos con propiedades cronotrópicas negativas durante las isquemias regionales transitorias de la maniobra de PCI podrían actuar sobre el nódulo sinusal ⁽²²⁾. En estudios previos de nuestro laboratorio hemos encontrado que la bradicardia marcada ejerce un efecto protector contra las arritmias de reperusión ⁽¹⁷⁾; sin embargo, serán necesarios más estudios para dilucidar los mecanismos por los cuales el poscondicionamiento es antiarrítmico.

Como se muestra en la figura 1, el PCI no mejoró significativamente la recuperación del caudal coronario durante la reperusión, lo cual podría deberse a la falta de protección de esta maniobra contra el daño microvascular (fenómeno de no reflujo). Resultados similares fueron encontrados en otros modelos experimentales de isquemia/reperusión ^(23,24).

A pesar de ser un modelo animal, nuestros resultados permiten presuponer que cuando se realicen ensayos con un mayor número de pacientes tratados con PCI se confirmará la cardioprotección en corazones hipertrofiados y se encontrará que posee un efecto antiarrítmico.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado con subsidios de la UNCuyo, 06/J326 y 06/J320. Agradecemos a la Lic. Adriana Carrión por su invalorable apoyo técnico.

BIBLIOGRAFÍA

- Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, Hochman JS, Widimsky P, Pieper KS, et al. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2009; 301: 1779-89.
- Piccini JP, Berger JS, Brown DL. Early sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Am J Med* 2008; 121: 797-804.
- Majidi M, Kosinski AS, Al-Khatib SM, Lemmert ME, Smolders L, van Weert A, et al. Reperfusion ventricular arrhythmia 'bursts' predict larger infarct size despite TIMI 3 flow restoration with primary angioplasty for anterior ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009; 30: 757-64.
- Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H579-88.
- Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005; 112: 2143-8.
- Kloner RA, Dow J, Bhandari A. Postconditioning markedly attenuates ventricular arrhythmias after ischemia-reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006; 11: 55-63.
- Dow J, Bhandari A, Kloner RA. Ischemic postconditioning's benefit on reperfusion ventricular arrhythmias is maintained in the senescent heart. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008; 13: 141-8.
- Stilli D, Sgoifo A, Macchi E, Zaniboni M, De Iasio S, Cerbai E, et al. Myocardial remodeling and arrhythmogenesis in moderate cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H142-50.
- Butz S, Driamov S, Remondino A, Bellahcene M, Beier K, Ziegler A, et al. Losartan but not enalaprilat acutely reduces reperfusion ventricular tachyarrhythmias in hypertrophied rat hearts after low-flow ischaemia. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 521-8.
- Penna C, Tullio F, Perrelli MG, Moro F, Abbadesse G, Piccione F, et al. Ischemia/reperfusion injury is increased and cardioprotection by a postconditioning protocol is lost as cardiac hypertrophy develops in nandrolone treated rats. *Basic Res Cardiol* 2011; 106: 409-20.
- Penna C, Tullio F, Moro F, Folino A, Merlino A, Pagliaro P. Effects of a protocol of ischemic postconditioning and/or captopril in hearts of normotensive and hypertensive rats. *Basic Res Cardiol* 2010; 105: 181-92.
- Fantinielli JC, Mosca SM. Comparative effects of ischemic pre and postconditioning on ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Mol Cell Biochem* 2007; 296: 45-51.
- Curtis MJ, Hearse DJ. Reperfusion-induced arrhythmias are critically dependent upon occluded zone size: Relevance to the mechanism of arrhythmogenesis. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21: 625-37.
- Walker MJ, Curtis MJ, Hearse DJ, Campbell RW, Janse MJ, Yellon DM, et al. The Lambeth Conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischaemia infarction, and reperfusion. *Cardiovasc Res Cardiol* 1988; 22: 447-55.
- Curtis MJ, Walker MJ. Quantification of arrhythmias using scoring systems: an examination of seven scores in an in vivo model of regional myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res Cardiol* 1988; 22: 656-65.
- Na HS, Kim YI, Yoon YW, Han HC, Nahm SH, Hong SK. Ventricular premature beat-driven intermittent restoration of coronary blood flow reduces the incidence of reperfusion-induced ventricular fibrillation in a cat model of regional ischemia. *Am Heart J* 1996; 132(1 Pt 1): 78-83.
- Zumino AP, Baiardi G, Schanne OF, Petrich ER. Differential electrophysiologic effects of global and regional ischemia and reperfusion in perfused rat hearts. Effects of Mg²⁺ concentration. *Mol Cell Biochem* 1998; 186: 79-86.
- Galagudza M, Kurapeev D, Minasian S, Valen G, Vaage J. Ischemic postconditioning: brief ischemia during reperfusion converts persistent ventricular fibrillation into regular rhythm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 1006-10.
- Sasaki H, Shimizu M, Ogawa K, Okazaki F, Taniguchi M, Taniguchi I, et al. Brief Ischemia-Reperfusion Performed After Prolonged Ischemia (Ischemic Postconditioning) Can Terminate Reperfusion Arrhythmias With no Reduction of Cardiac Function in Rats. *Int Heart J* 2007; 48: 205-213.
- Grech ED, Ramsdale DR. Termination of reperfusion arrhythmia by coronary artery occlusion. *Br Heart J* 1994; 72: 94-5.
- Lathrop DA, Spooner PM. On the Neural Connection. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 841-4.
- Izrailtyan I, Kresh JY. Bradykinin modulation of isolated rabbit heart function is mediated by intrinsic cardiac neurons. *Cardiovasc Res Cardiol* 1997; 33: 641-9.
- Hale SL, Mehra A, Leeka J, Kloner RA. Postconditioning fails to improve no reflow or alter infarct size in an open-chest rabbit model of myocardial ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H421-H425.
- Zhao JL, Yang YJ, You SJ, Cui CJ, Gao RL. Different effects of postconditioning on myocardial no-reflow in the normal and hypercholesterolemic mini-swines. *Microvasc Res* 2007; 73(2): 137-42.